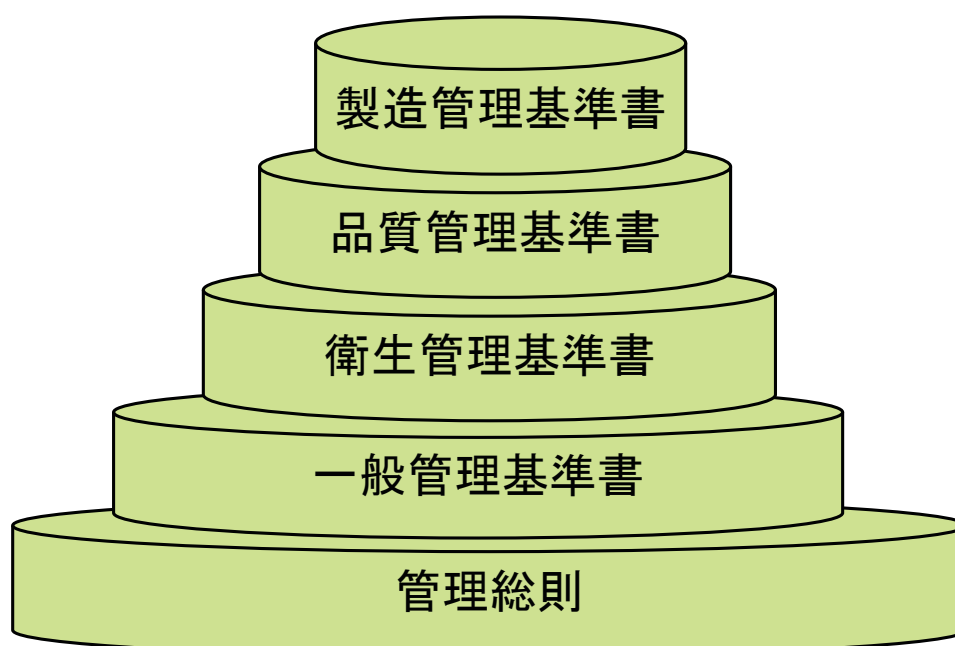
第7回院内製造PET薬剤の製造基準の教育プログラム

一般管理に関すること

放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
標準化推進・品質保証室　金子
2015年2月20日

一般管理基準書の位置づけ

一般管理基準書作成のポイント

- 他の基準書・手順書を管理するための基準書
- 管理に必要な手順を細かく規定しているため、読んでも内容を把握しにくい。
- 様式に順番に書き込むことで手順が網羅出来るようにすれば、逐一基準書本文を確認しなくても必要事項が記載できる。
- 手順に漏れが発生しないような様式を作り込むことが重要。
- 「文書管理（般-030）」を一番最初に作成すると良い。

一般管理基準書の内容

- 般-010　教育訓練
- 般-020　品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
- 般-030　文書管理
- 般-040　変更管理

重要

- 般-050　自己点検
- 般-060　逸脱管理

重要

- 般-070　バリデーション及びベリフィケーション
- 般-080　キャリブレーション

般-030　文書管理

文書の定義

各施設で作成が必要な書類
施設認証監査のチェック対象

学会基準準拠製造管理書類
- 管理総則
- 基準書
- 標準書
- 様式
- 表
- 図面

学会基準準拠製造管理外
- マニュアル
  取扱説明書
- 資料
- 外部文書

学会基準準拠製造管理書類

監査の際にはすぐ取り出せるように保管

- 管理総則：施設長が製造管理上の役職および業務分掌を規定した文書。
- 基準書：業務の方法・手順を規定した文書。
- 標準書：PET薬剤の規格、試験方法、製造方法、手順など、製造に必要な情報を記載した文書。
- 様式：基準書・標準書に付随する文書で、製造管理業務に関する記録書、報告書を規定した文書。
- 表：基準書・標準書に付随する文書で、規定された事項の詳細な手順、数値およびデータ等を、別紙に図表として抽出した文書。
- 図面：PET薬剤製造エリアの見取り図（衛生管理区域の指定図）、ダクト図、その他必要な図面。

学会基準準拠製造管理外書類

- マニュアル、取扱説明書：PET薬剤製造に使用する機器等のマニュアル類。
- 資料：収集または作成した文書のうち、学会基準準拠製造管理書類以外のもの。
- 外部文書：製造管理業務に関わる法令、基準等の文書。

文書管理の手順

起案
- <u>事前にチェックリスト等を用いて、下記事項を確認しておく。</u>
  - 文書のフォーマットのルールに従っているか
  - 技術的内容および再現性に問題点がないか
  - 文書に記載する項目（標題、目的、適用範囲等）は適切か
  - 手順は簡潔に、直接的に、ステップごとに記載されているか

照査・確認
- <u>照査者に送り、内容の照査（ダブルチェック）を受けることが望ましい。</u>
  - 単語や文章に問題がないか
  - 安全に手順が実行できるか、間違いなく実行できるか
  - 内容が理解しやすいか、論理的であるか
  - ミスが起こりやすい傾向を把握し、チェックリストに基づいて照査を行うと効率的

承認
- <u>承認者は下記事項について確認し、問題がなければ承認する。</u>
  - 書式、文書番号等がルール通りに使用されているか
  - 内容が論理的で理解しやすいか
  - 他の文書や関係する契約書、法律、ガイドライン類と矛盾がないか
- <u>指摘事項があれば、作成者と照査者に連絡し是正させる。</u>

登録・発行
- <u>承認された文書を登録する。</u>
- <u>文書に関連する部門の職員に教育訓練を行った後、文書が発行される。</u>

文書のフォーマット（例）

用紙は日本工業規格A4紙を使用し、横書きとする。

余白は原則
左30mm、右30mm
上35mm、下30mm
と規定する。

一般管理基準書
般-010(0)教育訓練

ヘッダーには
「管理文書（基準書）名」「文書番号（改訂番号）」「文書名」を記載する。

般-010(0)　教育訓練

文字体はMS P明朝（日本語）Times New Roman（英数字）に統一する。
文字の大きさは文書名が18ポイント、見出しが12ポイント、本文が10.5ポイントとなるようにする。

何でこんな細かいこと規定しないといけないの？
面倒だなぁ･･･

日付は西暦表記に統一する。

署名リスト

作成者　　：　　　　　　印　　　年　月　日作成

フッターには
「ページ数／総ページ数」
を記載する。

1 / 10

管理文書は色々な人が作成に携わるため、人によって書き方がバラバラになってしまい、後で修正しようとしても書式を統一させるのは大変。
事前にルールを決めておくと見やすく、管理も容易。

文書管理番号のルール

➢管理文書名等と文書番号の付け方

管理文書名	文書番号	文書名（例）
PET薬剤製造管理総則	なし	なし
一般管理基準書	般-010～	「教育訓練」、「文書管理」等
衛生管理基準書	衛-010～	「衛生管理区域の指定」等
製造管理基準書	製-010～	「製造工程の管理」等
品質管理基準書	品-010～	「試験検査について検体の採取方法に関する事項」等
PET薬剤標準書	標-010～	「薬事管理規定」等
マニュアル／取扱説明書	なし	当該文書名を使用
資料	なし	当該文書名を使用
外部文書	なし	当該文書名を使用

➢改訂番号

文書番号のすぐ後に、何回目の改定かを括弧付きで記載する。
例：般-030（0）、般-030（1）、般-030（2）・・・等

記録事項の記入方法

- 様式等の記録事項を記入する際は、鉛筆ではなくボールペンやサインペン等の<u>消去できない方法で記録</u>する。
- 修正する場合には、修正箇所を二重線を引き、<u>修正した日付と署名（または訂正印）、修正理由</u>を記載しておく。

（悪い例）
132
123　　123

（修正見本）
~~132~~　2015.2.20
123　誤記修正　金子

訂正印でも可能。
サインや訂正印は<u>事前に登録済みのもの</u>を使用する。
サインは簡易のものを登録しておくことも可能だが、<u>他人が真似できないもの</u>が望ましい。

修正テープ不可

- 記録用紙の項目に記載漏れがないようにし、記載の必要がない箇所には<u>「なし」と記入、もしくは斜線を入れる</u>。

試験番号	判定
0001	／

斜線を引くことで、記載漏れなのか記載不要な欄なのかを区別する。

文書の保存

感熱紙を使用しているものは、コピーしたものを保存すると良い。

- 原則として全ての文書（作成途中の修正履歴が付いた文書案も含む）や生データ、ノート等も含めた記録類については、作成日もしくは文書の廃止後5年間保存する。
- 原本のみならず、電子的に作成したものについては電子ファイルも保存する。

般-040　変更管理

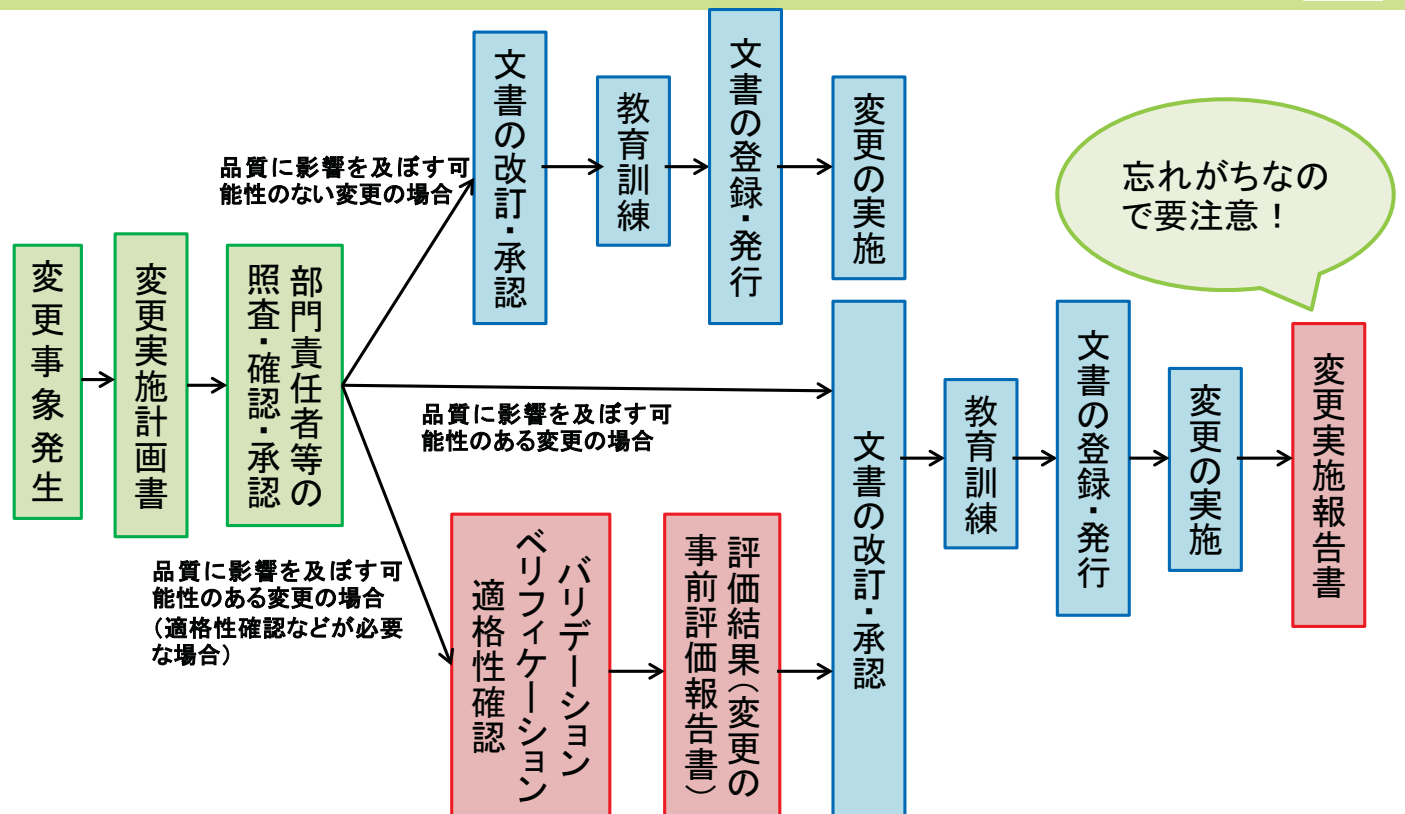
文書変更の流れ

変更事象発生 → 変更実施計画書 → 部門責任者等の照査・確認・承認

品質に影響を及ぼす可能性のない変更の場合
→ 文書の改訂・承認 → 教育訓練 → 文書の登録・発行 → 変更の実施

品質に影響を及ぼす可能性のある変更の場合
→ 文書の改訂・承認 → 教育訓練 → 文書の登録・発行 → 変更の実施 → 変更実施報告書

品質に影響を及ぼす可能性のある変更の場合（適格性確認などが必要な場合）
→ バリデーション ベリフィケーション 適格性確認 → 評価結果（変更の事前評価報告書） → 文書の改訂・承認

忘れがちなので要注意！

事前評価が必要な重大な変更

- 原材料の変更
- 原材料、PET薬剤（最終製剤）、包装材料及び表示材料の規格の変更
- 原材料、PET薬剤（最終製剤）の分析方法･判定基準の変更
- 製造設備･装置の変更
- 分析装置の変更
- 製造を支援する設備（ユーティリティ、計装機器）の変更
- 製造工程の変更
- 製造及び品質管理に用いるコンピューターソフトウェアの変更
- 品質保証事項の変更
- PET薬剤の有効期間または再試験日の変更
- その他、PET薬剤品質に影響を与える可能性のある変更

変更の軽重は品質部門（品質保証機能）が判断する。

般-060　逸脱管理

逸脱とは

品質に影響を与える可能性を考慮する必要がある現象全てを指す。

- 承認された指図または設定された基準からの乖離
- 定められた規格から外れること
- 人為的なミスにより発生する失敗
- システムや設備の異常

逸脱の分類

あらかじめ起こり得る逸脱の種類を分類し、対応を決定しておくこと。

重度逸脱

- ✓出荷ができないレベルの逸脱
- ✓品質に関する影響が大きい事が明らかであり出荷を停止すべきレベル

中程度逸脱

- ✓PET薬剤の品質に影響を与える可能性がある逸脱
- ✓製造管理者または逸脱管理責任者の判断を必要とする

軽度逸脱

- ✓PET薬剤を出荷しても全く品質に影響を与えない逸脱
- ✓製造現場での判断で対応・解決できるレベルの逸脱

軽度逸脱の分類例

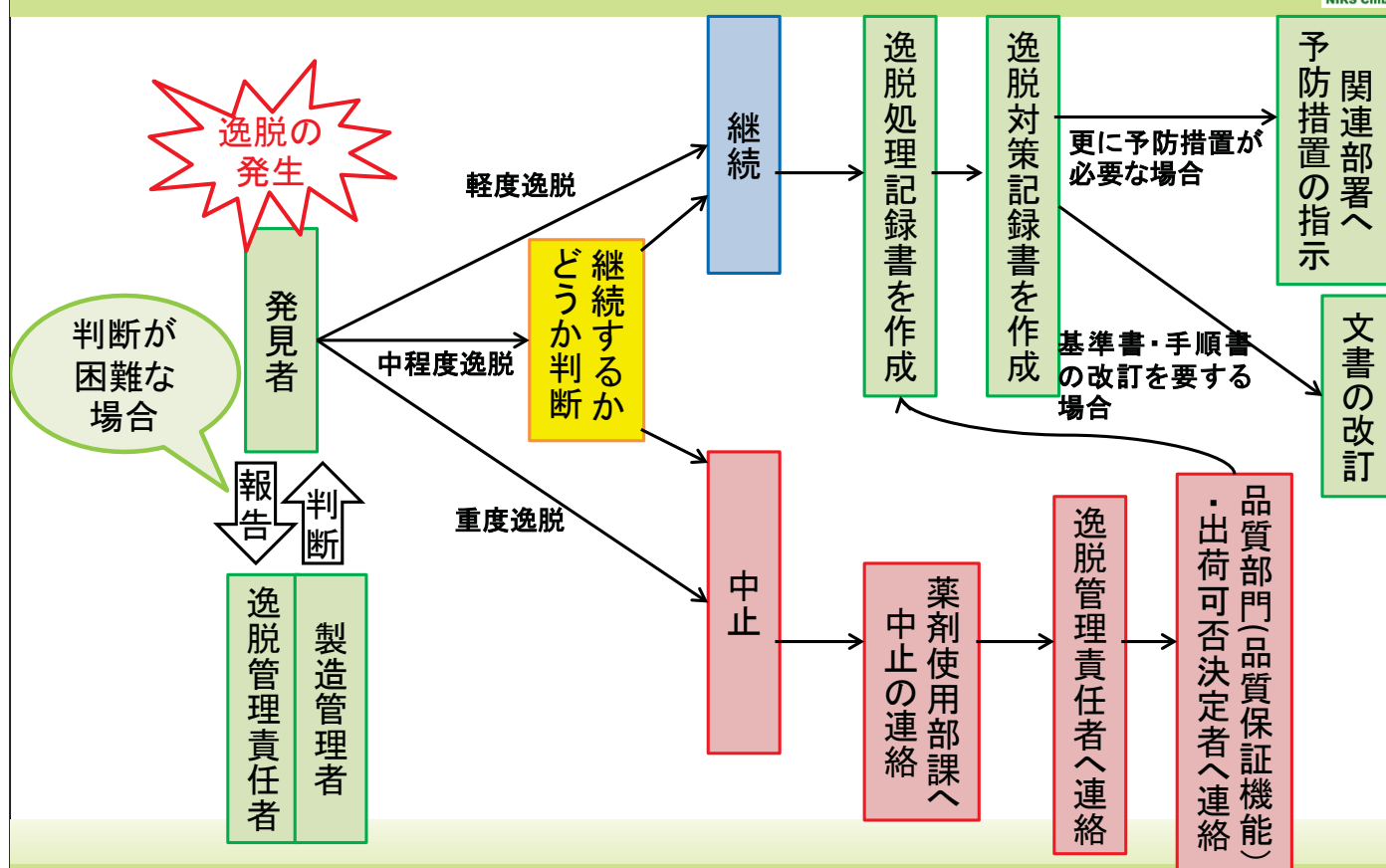
- ✓原材料の外観等の異常
- ✓保管管理の間違い（原材料、品目等の保管場所、保管条件等）
- ✓ラベル不良（記載事項の間違い）
- ✓製造記録の記載ミス
- ✓基準書、手順書類の使用ミス（旧版を使用等）
- ✓捺印不良（製造番号、使用期限、捺印なし等）
- ✓表示間違い（適合、不適合、試験中等）
- ✓試験指示ミス

中程度・重度逸脱の分類例

- 中程度逸脱
  - ✓常用標準品の出納管理ミス
  - ✓試薬、試液の調整ミス
- 重度逸脱
  - ✓製造設備等の洗浄不良
  - ✓環境管理指標の管理外（落下菌、微粒子等）
  - ✓出荷判定時のPET薬剤規格外
  - ✓天秤等機器の校正保証期限外を使用
  - ✓記録等の改ざん

逸脱処理の手順

NIRS
MIC
NIRS Chiba

逸脱の発生
発見者
判断が困難な場合
報告
判断
逸脱管理責任者
製造管理者
軽度逸脱
中程度逸脱
重度逸脱
継続するかどうか判断
継続
中止
逸脱処理記録書を作成
逸脱対策記録書を作成
更に予防措置が必要な場合
関連部署へ予防措置の指示
基準書・手順書の改訂を要する場合
文書の改訂
薬剤使用部課へ中止の連絡
逸脱管理責任者へ連絡
品質部門(品質保証機能)・出荷可否決定者へ連絡

般-010　教育訓練

教育訓練とは

- 円滑に業務を遂行するため、PET薬剤院内製造に関わる職員を指導・管理する。
- PET薬剤製造施設にて作業を行う<u>全ての職員を対象</u>とする。
- 見学、納入・搬出、機器保全等でPET薬剤製造施設に立ち入る<u>外部者にも実施</u>する。
- 定期的な教育訓練と不定期な教育訓練に分類され、いずれも計画を立てて実施する。
- 基準書・手順書を登録・発行（新規・変更を問わず）する前には、必ず教育訓練を実施する。

教育訓練の手順

年間計画書の作成

個別の教育訓練に関する教育訓練実施計画書・記録書の作成

教育訓練の実施

資格認定が必要な場合

認定試験

教育訓練計画書・記録書に教育訓練の内容・評価を記入

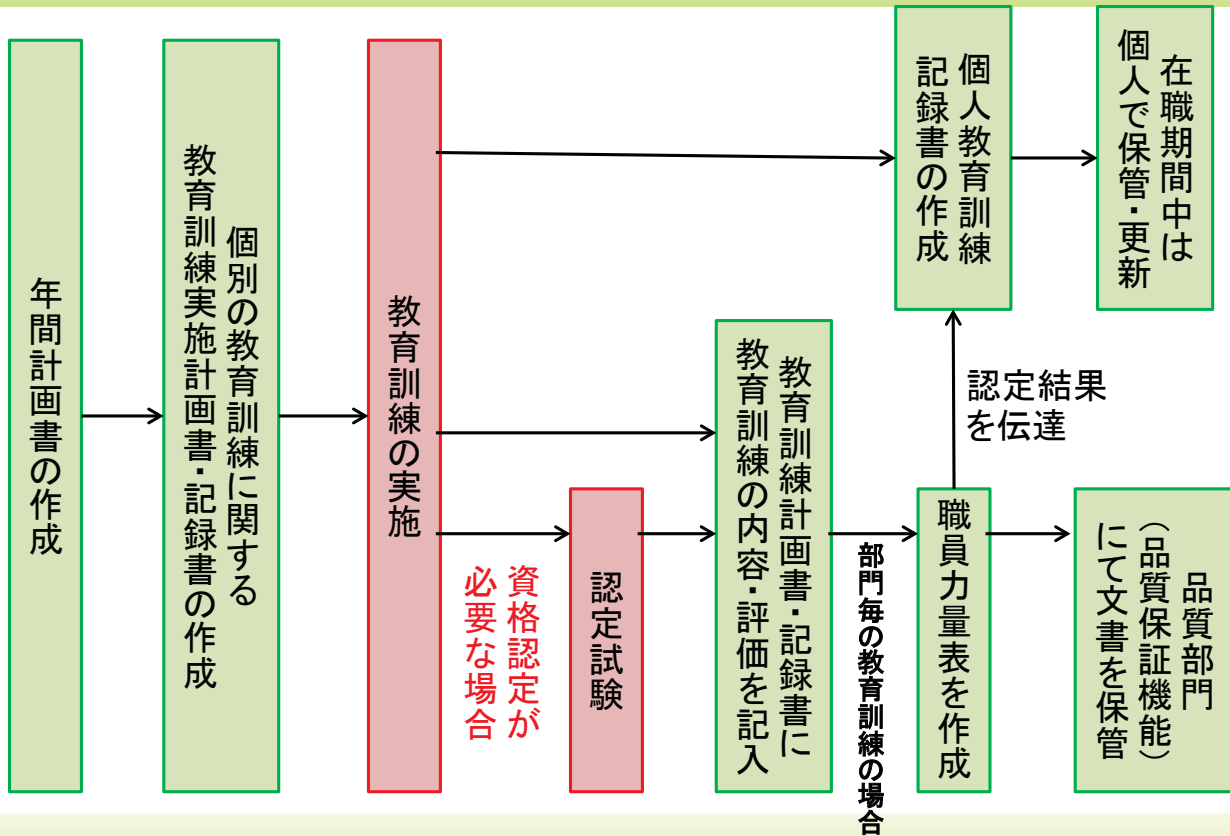
部門毎の教育訓練の場合

職員力量表を作成

認定結果を伝達

個人教育訓練記録書の作成

在職期間中は個人で保管・更新

品質部門（品質保証機能）にて文書を保管

一時立ち入り者の教育訓練記録

様式製-040-002　PET 薬剤製造施設入室許可申請・許可書

管理番号：

PET薬剤製造施設入室許可申請書・許可書

入室希望者　　印

所属（会社名）

住所

連絡先

入室年月日：　年　月　日

入室時間：　時　分 ～　時　分

理由：

教育訓練の実施　　済・未

入室許可の可否　　可・否

製造部門責任者	印	年　月　日
品質部門責任者	印	年　月　日
製造管理者	印	年　月　日

無菌操作認定

- 無菌操作認定（培地充填試験）の手順書は般-010の中（般-010-〇〇〇）に規定する。
- 施設認証監査では無菌操作認定の手順が規定されているかどうか必ずチェックする。
- 無菌操作認定の実施記録がないと、監査で不適合となるので要注意。

般-020
品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順

品質情報及び不良品の処理

- PET薬剤製造施設から出荷される全てのPET薬剤の品質等に関する情報の処理や不良品の回収に関する手順(クレーム対応)を定める。
- 不適合品に対する原因究明、改善措置を行うことを目的とする。
- 品質情報の処理及び回収は製造管理者の責任のもとに行う。

他の一般管理手順においては、それぞれの責任者を設置することが多い。
例:教育訓練責任者等

品質情報の分類

- 表示(ラベルが正しく記載されているか)
- 量目(注射液の量が極端に多い/少ない)
- 異物混入(注射液中に不純物が浮遊していないか)
- 破損汚れ(容器に割れや欠け等がないか)
- 異臭
- 変色(PET薬剤標準書に規定されている色調の範囲内か)
- 人体被害(PET薬剤との因果関係の有無は問わず、有害事象は全て報告・記録)

品質情報処理調査・措置手順

品質情報発生

品質情報を受けた者

②第1報

②第1報

①第1報（電話）

③作成

製造管理者

品質部門
（品質保証機能）

品質情報報告書
（様式般-020-001）

⑧報告

⑧承認

⑧報告

⑧承認

④

③作成

品質情報原因調査処理
記録書兼報告書
（様式般-020-002）

⑥記録

品質情報責任者

⑥

⑤指図

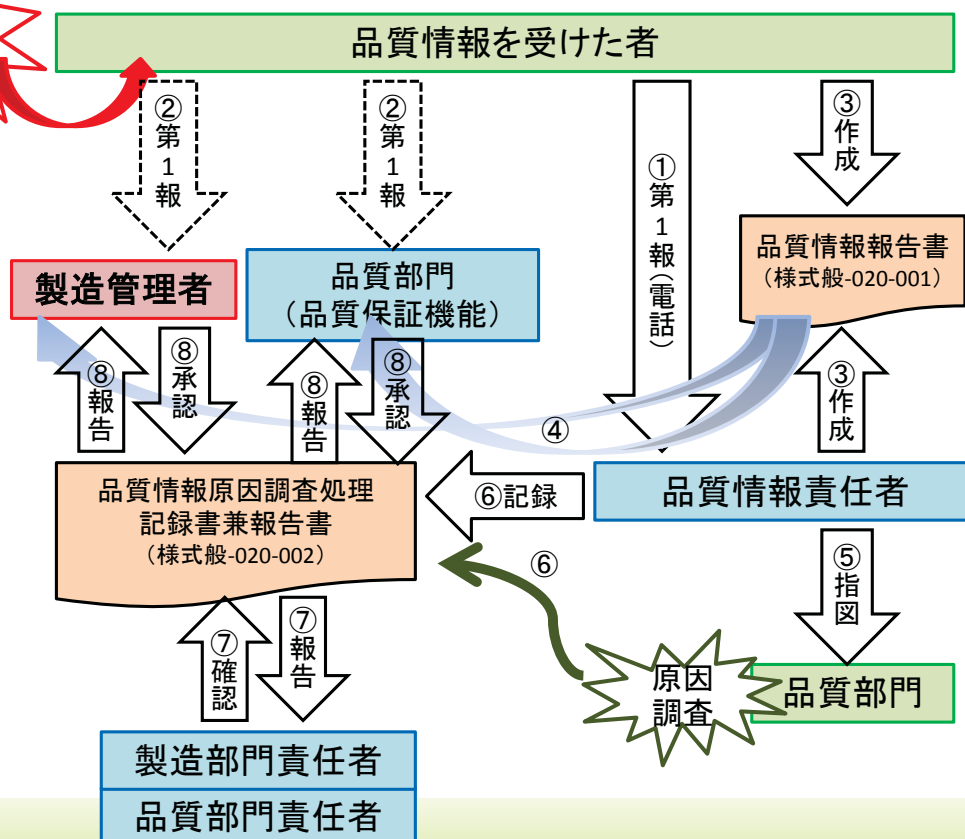
⑦確認

⑦報告

原因調査

品質部門

製造部門責任者

品質部門責任者

回収処理手順（1）

回収に該当または回収の可能性あり

品質情報責任者

管轄の行政機関

①第1報（電話）

②後で文書にて報告

②第1報

⑦書面にて報告

回収を予告

製造管理者

使用不可（回収）と判断

③相談

⑤作成

⑪報告

⑫承認

⑧指名

⑥電話連絡

④電話連絡

品質部門
（品質保証機能）

⑪報告

⑫承認

回収指図書
兼記録書
（様式般-020-003）

⑨記載

回収処理
責任者
（製造管理者自らが回収処理責任者となることも可能）

品質部門責任者

製造部門責任者

⑩報告

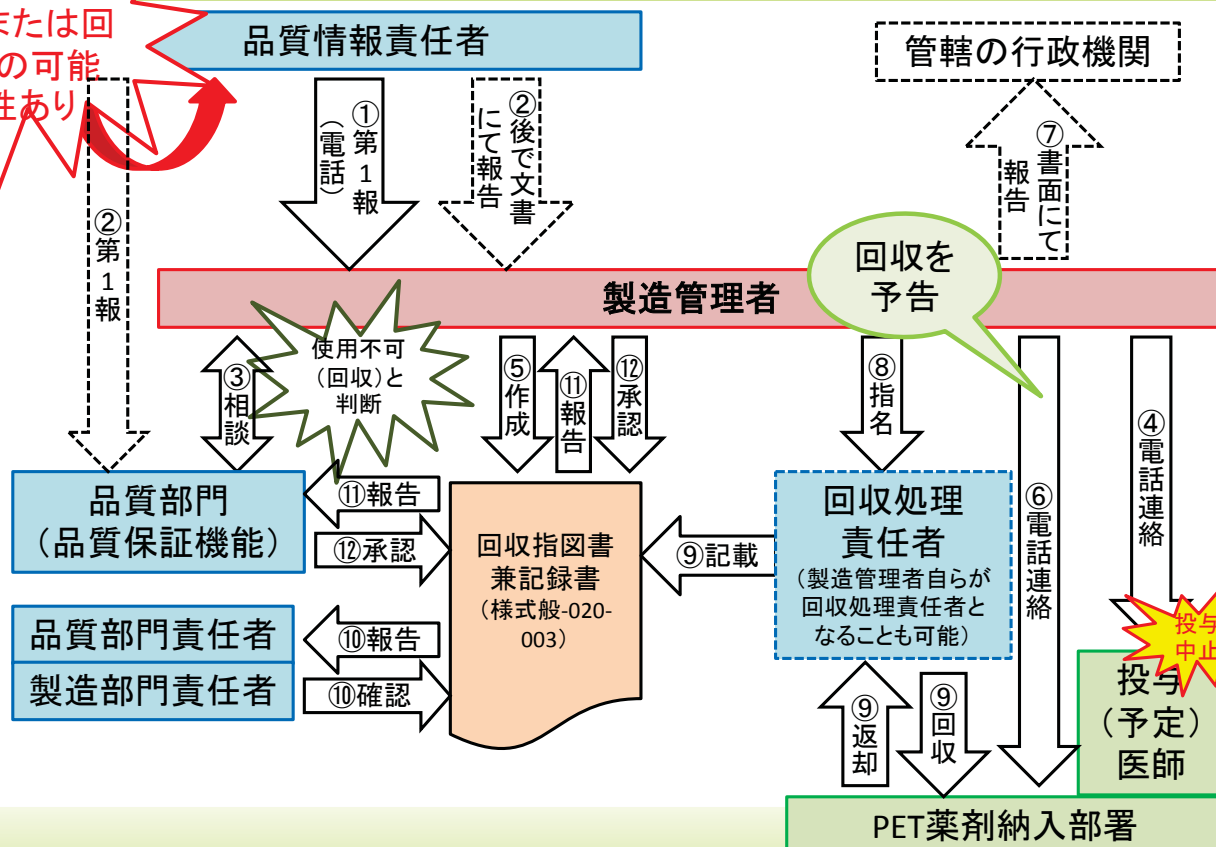
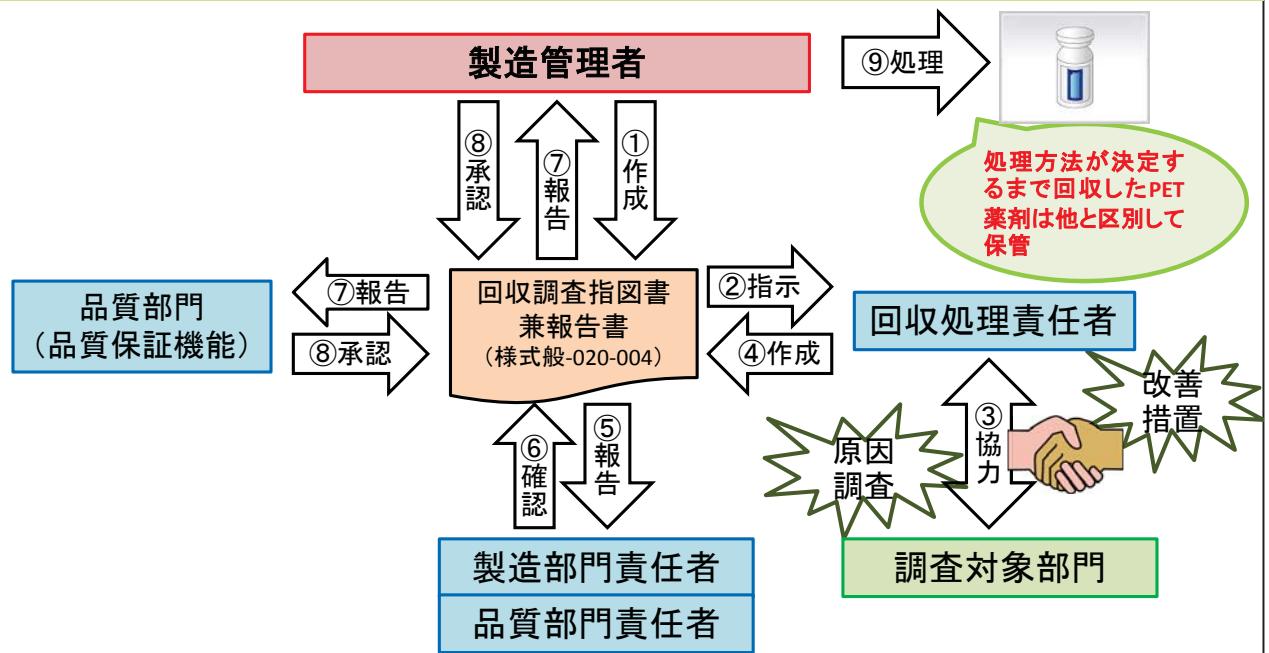
⑩確認

投与中止

投与（予定）医師

⑨返却

⑨回収

PET薬剤納入部署

回収処理手順(2)

般-050　自己点検

目的

- PET薬剤製造施設で製造されるPET薬剤の製造管理状況を定期的に確認し、PET薬剤の品質を保証するために行う。

適用範囲

- PET薬剤製造施設における製造管理業務全般に対して実施する。

責任

- 自己点検は自己点検責任者のもとに行う。
- 自己点検責任者は各部門の中で自己点検実施者を指名することができる。

調査の指図と頻度

- PET薬剤製造施設の長が、製造管理状況の自己点検を行うよう、自己点検責任者に指図する。
- 自己点検は少なくとも年1回程度行う。

自己点検事項

- 製造システム（基準書・手順書等）が学会製造基準の要求事項に適合しているか。
- 製造管理が各部署で実施、維持されているか。
- 実施された製造管理が有効に機能しているか。
- 製造管理上で定められた行為が、運用される品質方針、目標を達成する上で適切か。

自己点検手順(1)

自己点検手順(2)

PET薬剤製造施設の長

③判定

改善の必要あり

②確認

①回覧

②確認

①回覧

⑥報告

⑩承認

⑨報告

⑦指示

自己点検報告書
（様式般-050-003）

④指示

各部門責任者

改善協力

④指示

製造管理者

⑤作成

品質部門
（品質保証機能）

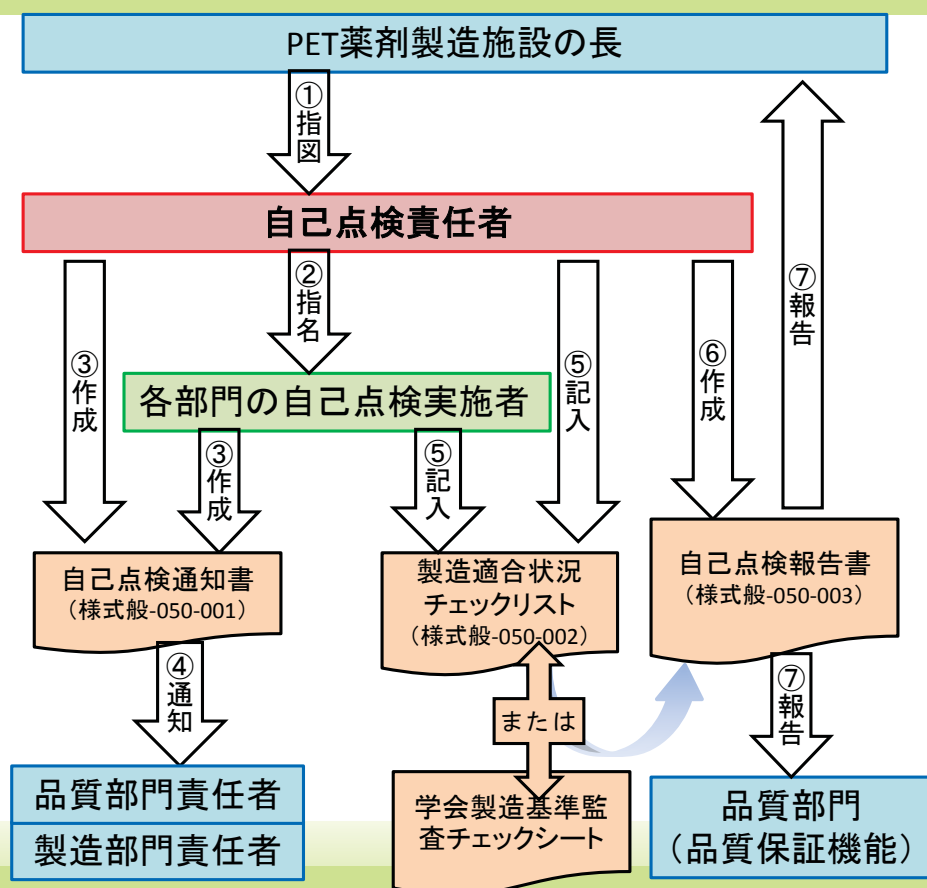
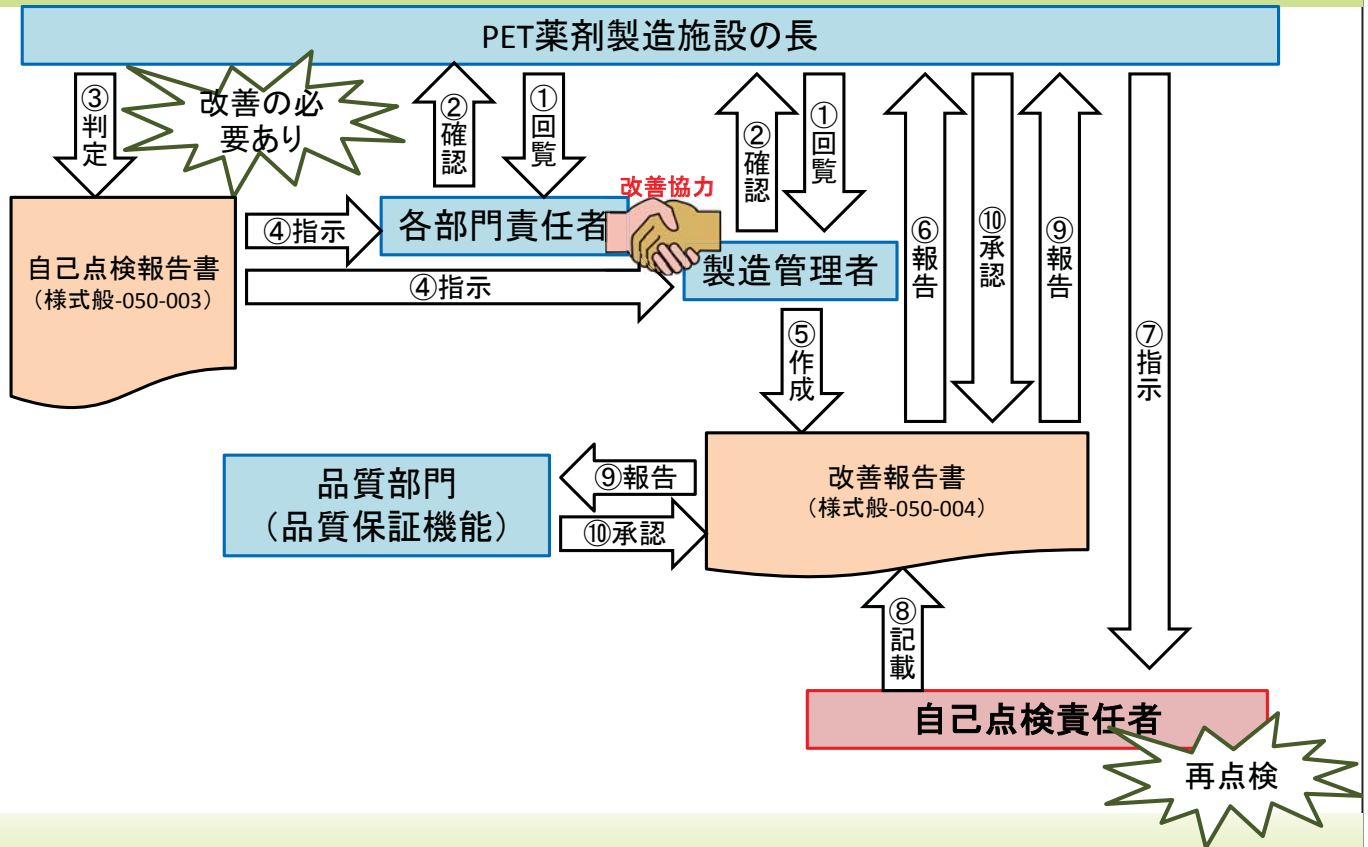
⑨報告

⑩承認

改善報告書
（様式般-050-004）

⑧記載

自己点検責任者

再点検

般-070　バリデーション

バリデーションとベリフィケーションとは

辞書・辞典によると・・・

- バリデーション:システムが仕様を正しく反映しているか、要求された機能や性能基準を満たしているかをあらかじめ確認すること、認証すること。
- ベリフィケーション:得られた結果が正しいと言えるか否か検証すること、照合すること。

PET薬剤製造に関しては、主に製造工程や品質管理における手順・手技の適格性確認や3ロット試験、製造に関する記録の適切な保管・管理等を意味する。

製造工程のバリデーション（プロセスバリデーション）

- 規定された製造工程により製造されるPET薬剤が、あらかじめ設定された規格及び特性に合致することを実証し、文書で示すこと。
- 手法により3種類に分類される。

① **予測的バリデーション**:製造されたPET薬剤があらかじめ設定された規格及び特性に合致しているかを再現及び実証すること。 ⇒ いわゆる3ロット試験

② **同時的バリデーション**:品質に全く影響を与えないと予測される変更、または製造により初めて評価可能な変更等に関して行う。

③ **回顧的バリデーション**:品質にほぼ変動がない事が確立されている工程について、過去に製造されたPET薬剤の実測値の評価により工程の恒常性を示す。

洗浄法のバリデーション

合成装置メーカーがバリデーションを行っている場合や、製造ラインが使い捨てのカセット式になっている場合には不要。

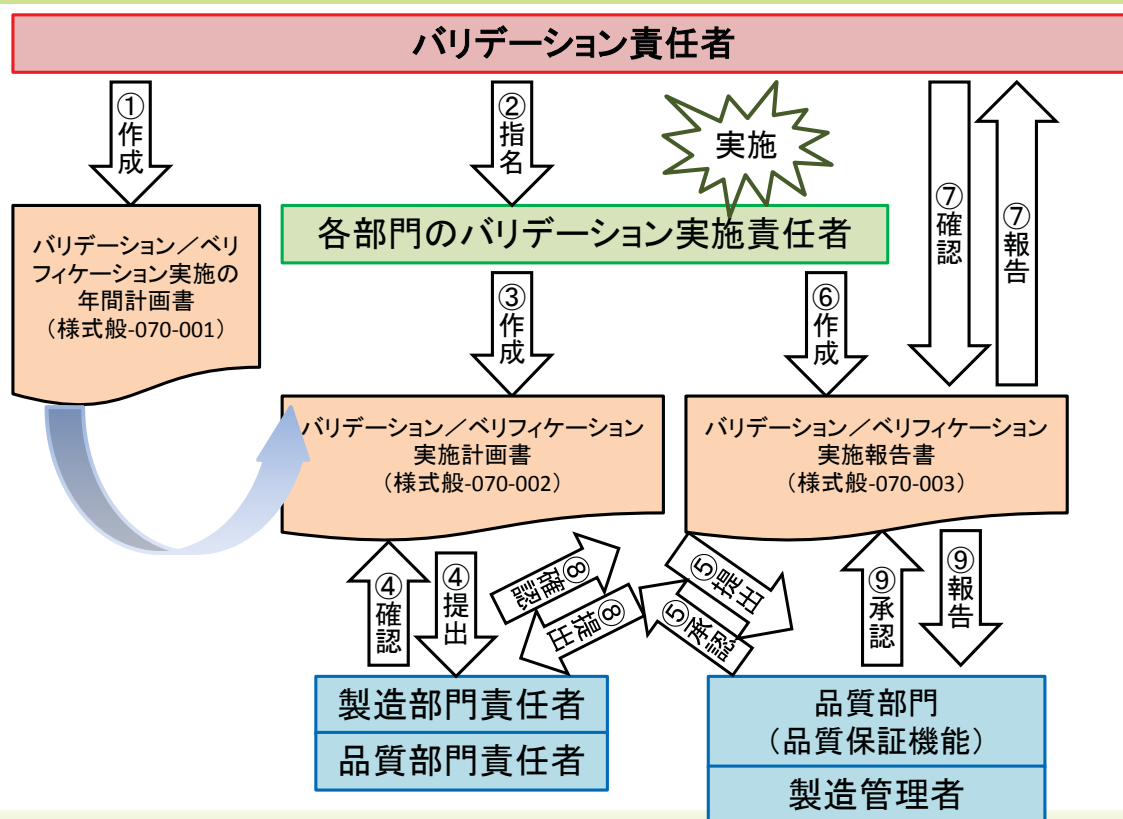
- 装置の洗浄方法がPET薬剤品質に影響を及ぼさない事を文書により証明する。
- 汚染または偶発的な原材料等の残留物が<u>PET薬剤の品質低下をもたらす場合は必ず行う。</u>
- 製造に使用される装置の内、原材料及び<u>PET薬剤と直接触れるもの全てが対象</u>となる。
- 製造時に残留する可能性のある全ての化合物（原材料及びPET薬剤）について検討する。
- 不溶性、溶解性の両方の残留物について測定できるような検体採取法を採用する。
- 残留物または汚染物を検出できる感度を有する分析方法（バリデーション済み）を使用する。

分析法のバリデーション

- 分析法が適格であることを試験結果及び文書により証明する。
- 採用する分析法が認知された規格または参考文献に収載されていない場合には、ICH　Q2ガイドラインに記載されている要求事項を実施する。
  - ⇨ *厚生労働省医薬安全局課長通知　医薬審第338号「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目について）」を参照。*
- <u>分析担当者の習熟達成度</u>も把握しておく。

コンピュータシステムのバリデーション

- PET薬剤の製造管理、品質管理及び品質保証に関係する設備及び機器類の中で用いられているコンピュータシステムは全てバリデーションの対象となる。
- 特に以下のコンピュータシステムにおいては、適格性評価（IQ、OQ）を行った後にバリデーションを行う。
  - PET薬剤自動合成装置
  - 放射化学的純度測定用HPLCシステム
  - その他PET薬剤の品質に影響を及ぼすシステム内コンピュータ
- データへのアクセス及び変更管理が適切に制限されていることも確認する。
- 現在の所では監査対象外となっている。

バリデーション／ベリフィケーションの実施手順

定期的照査

- バリデーション／ベリフィケーションが完了したシステムは、逸脱が発生しない限り完了後1年毎に照査する。
- 重要な変更が行われず、1年間PET薬剤が恒常的に正しく製造されている事が確認される場合には、再バリデーション／ベリフィケーションを行う必要はない。

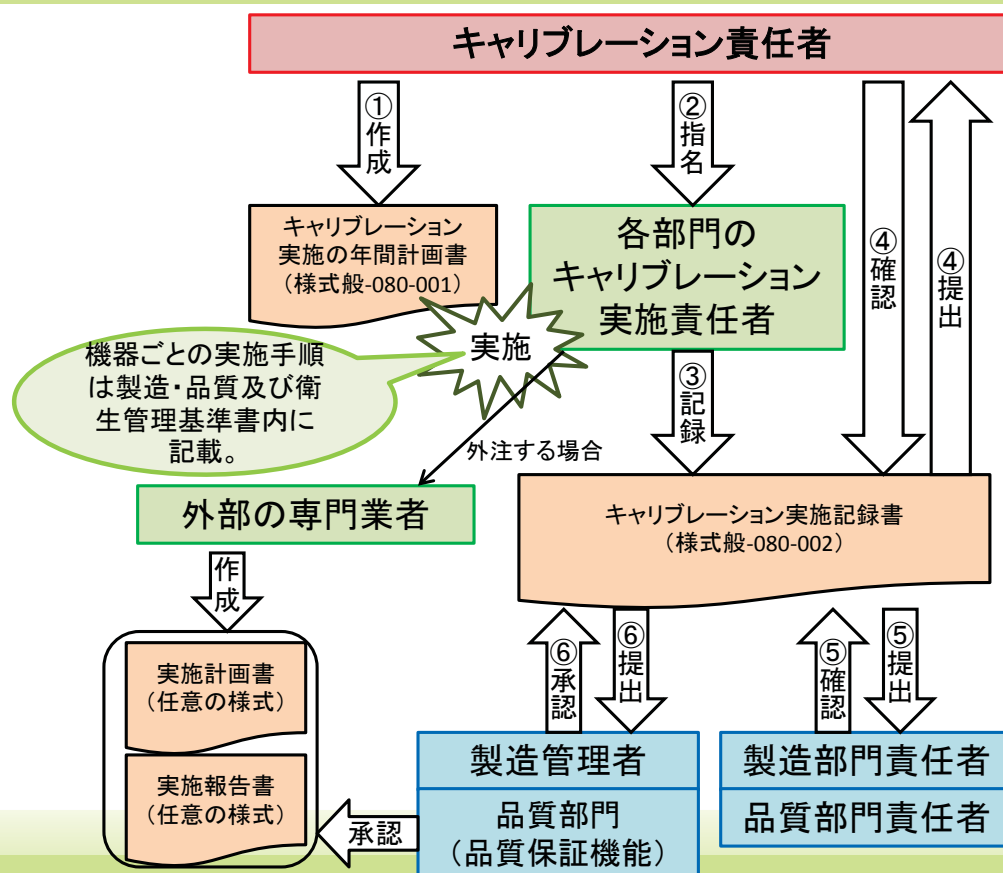
般-080　キャリブレーション

目的

➢PET薬剤を安定的かつ適切に製造もしくは品質管理を行うために、PET薬剤製造施設の設備及び計測機器の校正を定期的に実施する。

適用範囲

➢PET薬剤の製造、品質管理工程において必要とされる、全ての装置・設備・機器類を対象とする。

キャリブレーションの実施手順

キャリブレーション実施後のラベル貼付

- キャリブレーションを実施した各機器には、ラベルを貼り付ける。
- ラベルは機器使用記録に貼り付けても良い。
- 使用期限は前年実施年月日から1カ月程度余裕を持たせて規定しておくと良い。
- ラベルには下記の事項を記載する。
  - キャリブレーション実施年月日
  - 品質部門(品質保証機能)の記名捺印もしくは署名
  - 使用期限(次回キャリブレーション予定時期)

ラベル記載例

機器名:電子天秤
機器番号:001
校正実施日:2015年2月20日
使用期限:2016年3月20日
品質部門責任者:脇厚生 (脇)

毎年メンテナンスの実施月を決めて行うのであれば、使用期限をその月内(例:3月末)までとしても良い

ご清聴ありがとうございました